

*А.Г. Перевоицков, В.В. Богомолец, Н.Т. Райхлин,
В.Л. Черкес, В.И. Кныш, Л.Н. Орехова, Т.Г. Глазкова*

ГИСТОХИМИЯ МУЦИНОВ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ У ЧЕЛОВЕКА

*НИИ клинической онкологии, Москва, Лаборатория патологической
анатомии Института им. Жана Годино, Реймс, Франция*

В последние годы опубликовано значительное число работ, посвященных изучению гистохимии муцинов при различных заболеваниях толстой кишки человека. При этом особый интерес, как правило, проявляется к исследованию злокачественных эпителиальных опухолей этого органа [17, 20, 22].

Используя одни и те же гистологические методы определения муцинов, различные группы исследователей порой получали противоречивые результаты, обусловленные, главным образом, использованием различных коммерческих реактивов, особенностями приготовления красящих растворов, многочисленными модификациями комбинированных методов исследования.

В онкологической практике хорошо известны случаи рецидивирования рака прямой кишки (РПК) у больных после радикально выполненных операций. В подобных случаях основное внимание онкоморфологи уделяют изучению слизистой оболочки вокруг опухоли, в частности линии резекции в первично удаленных фрагментах стенки кишки [18]. Есть основание считать, что изучение с помощью методов муциновой гистохимии характера распределения и качественного состава слизи в этих образцах может дать дополнительную информацию о прогнозе заболевания, а именно, о возможности появления у больного локального рецидива опухоли.

Основной целью предпринятого нами исследования было определение прогностической значимости инверсии слизеобразования в прямой кишке для больных с рецидивирующим раком этого органа.

Задача данной работы — унифицировать методы гистохимического исследования секрети слизи и изучить ее качественный состав в слизистой оболочке и РПК, провести многофакторный анализ полученных результатов на базе персональной ЭВМ, определить информативные в прогностическом плане гистохимические факторы и построить на их основе решающее правило (РП) для индивидуального прогнозирования вероятности появления рецидива опухоли у больного после операции.

Материалы и методы. Был изучен послеоперационный материал от 35 больных РПК в возрасте от 34 до 72 лет (18 мужчин и 17 женщин). Гистологически в 29 случаях была идентифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома, в 5 — высокодифференцированная аденокарцинома и у 1 больного — тератобластоидный рак. Всем больным были выполнены радикальные операции. В течение ближайших 2 лет после оперативного лечения у 17 больных был диагностирован локальный рецидив опухоли. В связи с этим было предпринято условное деление всего контингента исследованных больных на группы: 1-я группа — с развитием рецидива (17 больных), 2-я группа — без рецидива (18).

В 2 группах больных было проведено сравнительное ретроспективное гистохимическое изучение характера слизеобразования в раковой опухоли и в окружающей слизистой оболочке стенки прямой кишки. Для оценки результатов гистохимического исследования использована визуальная градация на большое (+++), умеренное (++) , малое (+) количество тех или иных муцинов в исследованных образцах

*A.G. Perevoschikov, W.V. Bogomoletz, N.T. Raikhlin,
V.L. Cherkes, V.I. Knysh, L.N. Orekhova, T.G. Glazkova*

MUCIN HISTOCHEMISTRY AS A PROGNOSTIC FACTOR IN HUMAN RECTAL CANCER

*Research Institute of Clinical Oncology, Moscow, Laboratory
of Pathological Anatomy, Jean-Godinot Institute, Reims, France*

There is a vast literature on histochemistry of mucins in various human colonic diseases. The most attention is as a rule paid to study of malignant epithelial tumors of the colon [17, 20, 22].

In spite of applying the same histochemical methods of mucin determination the investigators obtain contradictory results mainly due to the use of different commercial reagents, peculiarities of preparation of stains, numerous modifications of the combined methods of investigation.

Recurrence of rectal cancer (RC) in patients undergoing radical surgery is not infrequent. In such cases the oncomorphologists mainly study mucosa adjacent to the tumor, particularly resection lines in the rectal wall fragments removed [18]. There is some evidence that analysis of mucus distribution and composition in these samples using histochemical techniques may give additional information for prognosis of local tumor recurrence.

Therefore the principal purpose of our investigation was to evaluate prognostic significance of rectal inversion of mucin production for patients with RC recurrence.

The main objectives of the investigation were unification of histochemical methods for analysis of mucus production, study of mucus qualitative composition in the mucosa and RC, computer-based multifactorial analysis of the results obtained, selection of prognostically informative factors and construction of a decision rule (DR) for individual prognosis of cancer recurrence probability in postoperative patients.

Materials and Methods. The study was performed on postoperative specimens of 35 RC patients of age ranging from 34 to 72 years (18 males and 17 females). By histology there were 29 moderately differentiated adenocarcinomas, 5 highly differentiated adenocarcinomas and 1 signet ring cell carcinoma. All the patients underwent radical surgery. Seventeen patients developed local tumor recurrence within 2 years following surgery. We conventionally divided the patients into two groups: group 1 consisted of relapsing (17) and group 2 of nonrelapsing patients (18).

We performed a comparative retrospective histochemical study of mucus production in the cancers and adjacent rectal wall mucosa in the two groups of the patients. The evaluation of the histochemical findings was performed basing on the visual ranking of tissue specimens as containing large (+++), moderate (++) , small (+) amount of or no (-) mucins of various types. The identification of epithelial mucins was performed in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue specimens. The methods of histochemical study of mucin secretion were standardized and unified. To identify neutral mucins we used PAS reaction giving magenta coloration. To exclude positive glycogen staining the sections were pretreated with diastase. Alcian blue (AB) was used to determine acid mucins. At pH 2.5 the dye stained light blue all sialomucins and most sulphomucins (particularly poorly sulphated ones). To select sulphomucins we used the high iron diamine technique with FeCl₃ (HID), which gave brownish black staining. Besides, to analyze mucus of complex composition we used combined techniques (AB/PAS, HID/AB) based on consequent blocking and staining of different mucins. The statistical prognostic evaluation of the results obtained involved construction of a DR by the Bayes method [1] on various sets of histochemical signs. Their informativity

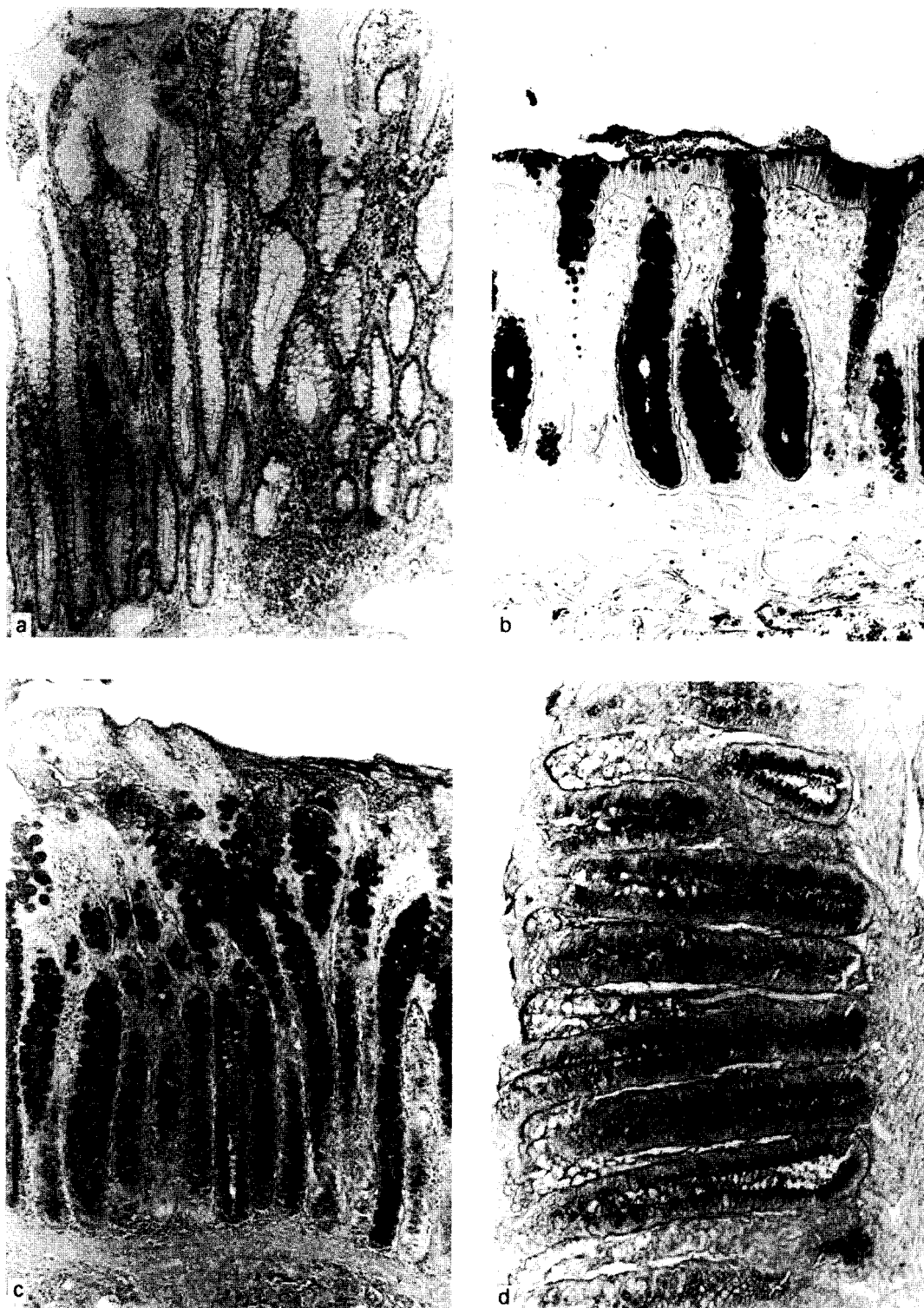


Рис. 1. Гистохимическая характеристика различных типов муцинов в слизистой оболочке прямой кишки.

a — переходная слизистая оболочка вокруг опухоли. Отмечается резкое удлинение кишечных крипт, увеличение количества и размера бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; *b* — нормальная слизистая оболочка (опухоль в кишке отсутствует). В бокаловидных клетках определяется большое количество сульфомуцинов. Окраска по методу HID/AB. $\times 160$; *c* — переходная слизистая оболочка вокруг опухоли. Наблюдается исключительно сиаломуциновый характер секреции бокаловидными клетками, сульфомуцины отсутствуют. Окраска HID/AB. $\times 100$; *d* — переходная слизистая оболочка вокруг опухоли. Имеет место незначительная примесь сульфомуцинов в секрете бокаловидных клеток. Окраска HID. $\times 120$.

Fig.1. Histochemical characteristics of various mucins in rectal mucosa.

a, transitional mucosa around the tumor. Sharp elongation of rectal crypts, increase in the number and size of goblet cells, mucus hyperproduction. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$; *b*, normal mucosa (no tumor in the rectum). Large amount of sulphomucins in goblet cells. HID/AB staining. $\times 160$; *c*, transitional mucosa around the tumor. Exclusively sialomucin secretion by goblet cells. No sulphomucins. HID/AB staining. $\times 100$; *d*, transitional mucosa around the tumor. Small admixture of sulphomucins in goblet cell secretion. HID staining. $\times 120$.

ткани или их отсутствие (—). Идентификация различных типов эпителиальных муцинов проводилась на фиксированных в формалине и заключенных в парафин кусочках ткани. Проведена стандартизация и унификация методов гистохимического изучения слизиобразования. Так, для определения нейтральных муцинов использовалась PAS-реакция, в результате которой они окрашивались в бордовый цвет. Для исключения позитивного окрашивания гликогена срезы подвергались предварительной ферментативной обработке диастазой. Для определения кислых муцинов использовался алциановый синий (AB), который при pH 2,5 окрашивал все сиаломуцины и большую часть сульфомуцинов (особенно те, которые слабо сульфатированы) в светло-голубой цвет. Для селективного выявления сульфомуцинов применялся диаминовый метод с использованием FeCl₃ (HID), который окрашивал их в коричнево-черный цвет. Кроме того, для изучения сложного состава слизи на одном и том же срезе применялись комбинированные методы (AB/PAS и HID/AB), которые основывались на последовательной блокировке и окрашивании различных типов муцинов за счет контрастирующих цветов. Статистический анализ прогностической значимости полученных результатов состоял в построении РП по методу Байеса [1], в котором использовались различные наборы гистохимических признаков. Вычислялись также коэффициенты их информативности [1]. Для проверки достоверности различий значений признаков в 2 исследованных группах больных и проверки некоррелированности признаков, входящих в РП, определялись тесты χ^2 и точный критерий Фишера [2, 5].

Результаты и их обсуждение. При морфологическом изучении слизистой оболочки прямой кишки около опухоли в 6 (17%) случаях было обнаружено ее нормальное строение. В остальных 29 (83%) — отмечалось выраженное в различной степени утолщение слизистой оболочки за счет значительного удлинения кишечных крипт (рис. 1, а). Последние были нередко кистозно расширены и разветвлялись в базальных отделах. Наблюдалось как увеличение количества бокаловидных клеток, так и увеличение их размера с явными признаками гиперпродукции слизи. Гиперплазия этих клеток имела место на протяжении всей крипты и в том числе в покровном эпителии. Подобные изменения имели диффузный характер и соответствовали так называемой переходной слизистой оболочке, обнаруженной впервые М. Filipe [11] вокруг колоректальных злокачественных опухолей.

Гистохимическое исследование качественного состава слизи вокруг опухоли показало явное преобладание незрелой слизи фетального типа [21], а именно, сиаломуцинов (в 100% случаев) над сульфомуцинами как в гистологически нормальной, так и в переходной слизистой оболочке (рис. 1, в, с). В 1-й группе больных (с последующим появлением рецидива) в 10 (28,6%) случаях в слизистой оболочке около опухоли при гистологическом изучении были обнаружены исключительно сиаломуцины в противоположность 2-й (без рецидива) группе, где они определялись в 3 (8,6%) случаях. При сравнительной оценке содержания в слизистой оболочке сульфомуцинов наблюдалась иная картина. Умеренное и малое их количество (рис. 1, д) определялось в 7 (41,2%) наблюдениях 1-й группы и в 15 (83,3%) случаях, относящихся ко 2-й группе (табл. 1). Как правило, при комбинированной окраске методами AB/PAS и HID/AB в бокаловидных клетках слизистой оболочки выявлялась смесь сульфомуцинов с явным преобладанием последних. Что касается результатов PAS-реакции на слизистой оболочке, то они оказались негативными.

При изучении характера слизи в раковых опухолях прямой кишки (рис. 2, а) были получены следующие данные (см. табл. 1): в группе больных с появлением рецидива сиаломуцины (рис. 2, в) были обнаружены в 15 (88,2%) случаях, а в группе без рецидива только в

Таблица 1

Table 1

Гистохимический состав слизи в слизистой оболочке и опухоли у больных РПК
Histochemical mucus profile in mucosa and RC

Гистохимический признак	1-я группа (появление рецидива)	2-я группа (без рецидива)
Слизистая оболочка / Mucosa		
Сиаломуцины: Sialomucins:		
+++	17 (100)	18 (100)
Сульфомуцины: Sulphomucins:		
+	6 (35,3)	13 (72,2)
+	1 (5,9)	2 (11,1)
+++	0 (00,0)	0 (00,0)
—	10 (58,8)	3 (16,7)
Раковая опухоль / Cancer		
Сиаломуцины: Sialomucins:		
+	7 (41,2)	10 (55,6)
+	7 (41,2)	1 (5,6)
+++	1 (5,9)	1 (5,6)
—	2 (11,8)	6 (33,3)
Сульфомуцины: Sulphomucins:		
+	6 (35,3)	3 (16,7)
+	1 (5,9)	1 (5,6)
+++	0 (00,0)	0 (00,0)
—	10 (58,8)	14 (77,8)
Histochemical sign	Group 1 (recurrence)	Group 2 (no recurrence)

Примечание. В скобках указано процентное соотношение.
Note. Numbers in parentheses show percentage.

coefficients were calculated according to Vapnik—Chervonenkis [1]. To determine statistical significance of differences in the 2 groups of patients and to check non-correlation of the signs used in the DR we performed the chi-squared and Fisher's exact tests [2,5].

Results and Discussion. The morphological study of rectal mucosa surrounding the tumor discovered normal structure in 6 (17%) cases. The rest 29 (83%) cases presented thickening of the mucosa of a various degree due to considerable elongation of the rectal crypts (fig. 1, a), the latter often expanding cystiformly and branching in the basal segments. There was increase both in the number and size of goblet cells with clear signs of mucus hyperproduction. These cells presented hyperplasia along the whole crypt. The alterations were diffuse and corresponded to so called transitional mucosa first discovered by M. Filipe [11] around colorectal cancers.

The histochemical study of mucus composition around the tumor showed preponderance of immature fetal-type mucus [21], viz sialomucins (100% of the cases) over sulphomucins both in histologically normal and tran-

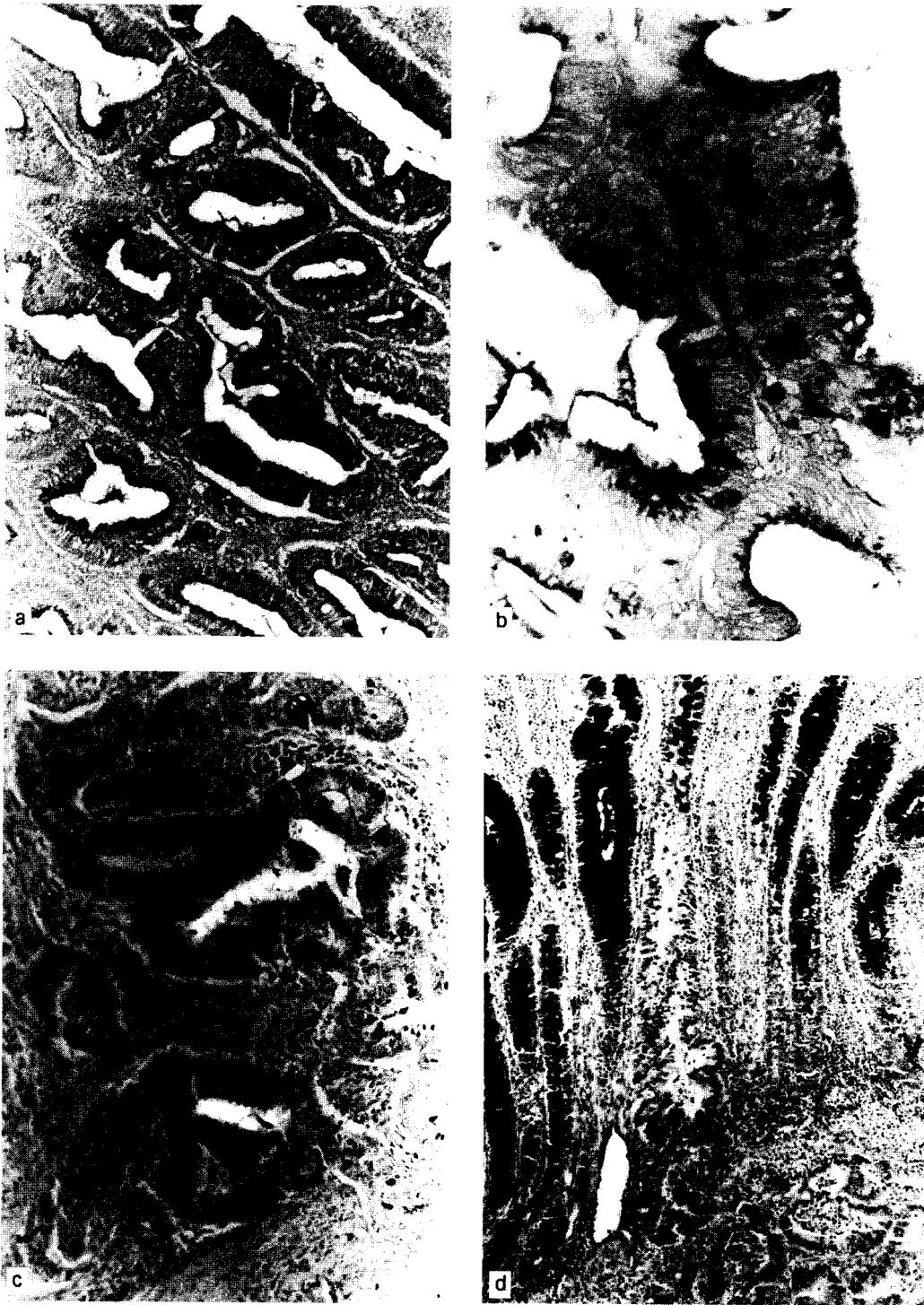


Рис. 2. Распределение различных типов муцинов в раковых опухолях прямой кишки.

а — высокодифференцированная аденокарцинома. Преимущественно в апикальных участках раковых клеток определяется смесь сульфо- и сиаомуцинов. Окраска HID/AB. x120; **б** — умеренно дифференцированная аденокарцинома. В апикальных и, изредка, базальных отделах раковых клеток содержатся исключительно сиаомуцины. Окраска HID/AB. x400; **с** — умеренно дифференцированная аденокарцинома. В единичных раковых клетках определяется незначительное количество сульфомуцинов. Сиаомуцины отсутствуют. Окраска HID/AB, гематоксилин и эозин. x160; **д** — участок переходной слизистой оболочки на границе с опухолью. В базальном отделе крипты отмечается фокус пролиферации эпителиальных клеток с начальными признаками их инвазии в подслизистую основу. В бокаловидных клетках имеется место большое количество сиаомуцинов. Окраска HID/AB, гематоксилином и эозином. x160.

Fig. 2. Distribution of various mucins in rectal cancer.

a, highly differentiated adenocarcinoma. Mixture of sulpho- and sialomucins in cancer cell apical regions. HID/AB staining. x120; **b**, moderately differentiated adenocarcinoma. Sialomucins alone are present in apical and sometimes in basal regions of cancer cells. HID/AB staining. x400; **c**, moderately differentiated adenocarcinoma. Small amount of sulphomucins in single cancer cells. No sialomucins. HID/AB, hematoxylin and eosin staining. x160; **d**, a region of transitional mucosa at the tumor border. There is an epithelial cell proliferation focus with initial signs of invasion into the submucosal base. Large amount of sialomucins in goblet cells. HID/AB, hematoxylin, eosin staining. x160.

12 (66,7%) наблюдениях. Причем умеренное их количество в раковых клетках составляло соответственно 41,2% (1-я группа) и 5,6% (2-я группа). Сульфомуцины в опухолях прямой кишки определялись в значительно меньшем количестве (41,2% — 1-я группа и 22,2% — 2-я группа) наблюдений в основном за счет их следовой активности в раковых клетках (рис. 2, с). Нейтральные муцины, выявляемые PAS-реакцией, были редкими находками в раковых клетках.

Следует отметить, что ни в одном из изученных случаев не удалось обнаружить предсуществующих фрагментов аденом. Как правило, вокруг опухоли определялась так называемая переходная слизистая оболочка с описанными выше характерными изменениями желез, гиперплазией бокаловидных клеток и избыточной продукцией слизи. В отдельных наблюдениях на границе с опухолью в слизистой оболочке удалось обнаружить пролиферацию базально расположенных в криптах недифференцированных клеток с их инвазией в мышечную пластинку, а затем в подслизистую основу (рис. 2, d). В последней раковые клетки, по-видимому, сохраняли способность к дифференцировке в сторону бокаловидных энтероцитов, что было документировано обнаружением в их цитоплазме незрелой слизи, которая окрашивалась в голубой цвет алциановым синим (сиаломуцины).

В результате проведенного статистического анализа прогностической значимости гистохимических признаков были определены коэффициенты их информативности, которые составили для сульфомуцинов в слизистой оболочке — 0,11, для сиаломуцинов в опухоли — 0,10 и для сульфомуцинов в опухоли — 0,03. Вычисленные для вышеперечисленных гистохимических признаков тесты χ^2 и точный критерий Фишера в 2 группах исследованных больных показали достоверность их различий.

Для того, чтобы индивидуально прогнозировать появление локального рецидива опухоли у больного с помощью метода Байеса, основанного на вероятностных принципах, была определена оптимальная совокупность гистохимических факторов, которая обладала наилучшей оценкой вероятности правильного прогноза. На ее основе разработана многофакторная модель (табл. 2) для принятия того или иного прогностического решения в конкретном случае заболевания РПК. Каждый гистохимический фактор в РП содержит четыре градации, которые имеют соответствующие коэффициенты со знаком (+) или (—). Пороговое значение РП преобразовано для удобства к 0.

Для использования РП в клинике необходимо определить в послеоперационном материале у конкретного больного качественный состав слизи в слизистой оболочке и опухоли, а затем сложить с учетом знака (+) или (—) числовые значения соответствующих коэффициентов. В случае, если сумма коэффициентов оказалась больше пороговой, можно ожидать появления рецидива опухоли и, наоборот, если сумма коэффициентов оказалась ниже пороговой, то прогноз заболевания будет благоприятным.

Определение достоверности предложенного РП проводилось методом скользящего контроля, предназначенного для выборок ограниченного объема. Эта достоверность составила 80%, т.е. с отменной точностью можно предположить тот или иной исход заболевания у конкретного больного после оперативного лечения.

Результаты проведенного нами гистохимического исследования секретиции муцинов в слизистой оболочке прямой кишки вокруг опухоли продемонстрировали явное преобладание сиаломуцинов над сульфомуцинами

Таблица 2

Table 2

Коэффициенты решающего правила (РП) Байеса
Bayes DR coefficients

Гистохимический признак	Коэффициент РП
Сульфомуцины в слизистой оболочке: Mucosal sulphomucins:	
+	-64
+	-36
+++	5
—	106
Сиаломуцины в опухоли: Tumor sialomucins:	
+	-27
+	143
+++	4
—	-80
Сульфомуцины в опухоли: Tumor sulphomucins:	
+	61
+	4
+++	5
—	-26
Histochemical sign	DR coefficients

sitional mucosa (figs. 1, b and c). In group 1 (relapsing patients) the mucosa surrounding the tumor contained sialomucin alone in 10 (28.6%) cases vs 3 (8.6%) cases in group 2 (non-relapsing patients). While mucosal sulphomucin patterns were different. Moderate or low sulphomucin content (fig. 1, d) was found in 7 (41.2%) cases in group 1 and in 15 (83.3%) cases in group 2 (table 1). The combined staining with AB/PAS and HID/AB as a rule revealed a mixture of sulpho- and sialomucins with preponderance of the latter in mucosal goblet cells. While PAS reaction of the mucosa was negative.

The study of rectal tumors (fig. 2, a) found the following (see table 1): sialomucins (fig. 2, b) were present in 15 (88.2%) cases in the relapsing group vs 12 (66.7%) cases in the non-relapsing group. Their amount in cancer cells was moderate in 41.2% (group 1) and 5.6% (group 2) of the cases. Sulphomucins were present in rectal cancers in a considerably lower number (41.2% — group 1, 22.2% — group 2) of the cases mainly due to their trace activity in cancer cells (fig. 2, c). Neutral mucins as determined by PAS reaction were rare in cancer cells.

It should be noted that neither of the RC studied presented preexisting adenoma fragments. As a rule there was transitional mucosa with the above-described characteristic glandular changes, hyperplasia of goblet cells and excessive mucus production. In single cases we found proliferation of undifferentiated cells located basally in the crypts of the cancer surrounding mucosa with invasion into the muscularis propria and further into the submucosal base (fig. 2, d). In the latter the cancer cells seemed to retain the ability to differentiation towards goblet en-

в обеих группах больных. В нормальной слизистой оболочке наблюдается иная картина со значительным преобладанием сульфомуцинов [13, 23]. Аналогичные результаты были получены большинством исследователей [4, 6—7, 8, 12, 14] в так называемой переходной слизистой оболочке, для которой характерен, помимо морфологических изменений, наблюдаемых в криптах, видоизмененный состав слизи. Подобные изменения в качественном и количественном составе слизи, отмеченные нами и в морфологически неизменной слизистой оболочке, по-видимому, являются отражением трансформации эпителия в фетальный клеточный тип. Отсутствие способности клеток к полноценной муциновой секреции создает определенные условия для возникновения локального рецидива опухоли, что подтверждается результатами проведенного нами многофакторного анализа в 2 группах изученных больных. Так, в прогностическом аспекте (см. табл. 2) наличие умеренного и небольшого количества зрелой слизи (сульфомуцины) в слизистой оболочке около опухоли является хорошим прогностическим признаком и характеризуется отрицательными значениями коэффициентов Байесовского РП, тогда как ее полное отсутствие является для больного неблагоприятным фактором, говорящим о возможном появлении рецидива после выполненной операции. Представляют определенный интерес результаты ретроспективного исследования [18], в ходе которого была показана зависимость между значительным увеличением количества сиаломуцинов в крае резецированного по поводу рака фрагмента толстой кишки и последующим развитием у больных локального рецидива опухоли. Ряд исследователей [16] получили статистически достоверные данные об обратной зависимости прогноза рака толстой кишки от протяженности переходной слизистой оболочки, в которой обнаруживался избыток незрелой слизи (сиаломуцины), вокруг опухоли. По их данным, выживаемость больных значительно снижалась в случаях увеличения длины слизистой оболочки.

Результаты гистохимического изучения РПК также выявили зависимость появления рецидива опухоли от качественного и количественного состава слизи. С одной стороны (см. табл. 2), наличие умеренного количества сиаломуцинов и/или небольшого сульфомуцинов в раковых клетках было неблагоприятным прогностическим фактором, а с другой, — их полное отсутствие в опухоли являлось показателем вероятного безрецидивного течения заболевания, т.е. хорошего прогноза.

Следует отметить, что изменениям, наблюдаемым в слизистой оболочке толстой кишки, пораженной раковой опухолью, уделяется в последнее время пристальное внимание со стороны онкоморфологов. Так, исследователи [3] обнаружили в ней 2 типа гиперплазии бокаловидных клеток, которые носят очаговый или диффузный характер. По их мнению, процессы гиперплазии, сочетающейся в отдельных случаях с дисплазией бокаловидных клеток, играют определенную роль в канцерогенезе. Однако до настоящего времени среди онкоморфологов не существует единого мнения о природе возникновения в окружающей раковую опухоль слизистой оболочке участков гиперплазии эпителия с формированием так называемой переходной слизистой оболочки или же очаговых гиперпластических полипов. Одни авторы [8—12, 14, 16, 17] поддерживают концепцию о роли переходной слизистой оболочки с ее гиперпродукцией сиаломуцинов как промежуточного этапа в процессе опухолевой трансформации. Другие [15, 19, 20, 22] выска-

терocytes, which was documented by discovery of immature mucus in their cytoplasm that turned blue after staining with AB (sialomucins).

The statistical analysis of histochemical findings for prognostic value resulted in calculation of the following informativity coefficients: 0.11 for mucosal sulphomucins, 0.10 for cancer sialomucins, and 0.03 for cancer sulphomucins. The differences were statistically significant as analyzed by chi-squared and Fisher's exact tests.

To make individual prognosis of local cancer recurrence according to the Bayes technique based on probability principles we determined an optimal set of histochemical factors that had the highest probability of correct prognosis. Basing on this set we developed a multifactorial model (table 2) for taking decisions in every individual RC case. Each histochemical factor in the DR contained four grades that had respective coefficients with the sign (+) or (–). The DR threshold value was for convenience taken for 0.

To use the DR in the clinical practice it is necessary to determine mucin profile of the mucosa and cancer in every patient and then to sum up values of the respective coefficients taken with (+) or (–). In case the sum of the coefficients is higher than the threshold value, then the cancer may recur, and vice versa 0, if the sum of the coefficients is lower than the threshold value, the disease prognosis is favorable.

Accuracy of the DR was assessed as 80% by the jack knife technique intended for small sample size. This means that disease outcome after surgery in an individual patient may be predicted with the above-mentioned accuracy.

Our histochemical findings concerning mucin secretion in rectal mucosa surrounding the cancer demonstrated a considerable preponderance of sialomucins over sulphomucins in both groups of the patients under study. The normal mucosa had another mucin profile with clear predominance of sulphomucins [13,23]. Similar results were obtained by most investigators [4,6—8,12,14] in the transitional mucosa which besides morphological changes in the crypts is characterized by altered mucus composition. These alterations in quantitative and qualitative composition of the mucus, also found in the morphologically intact mucosa, seem to reflect epithelium transformation into the fetal-type cells. The disability of the cells to produce normal mucin creates certain conditions for local cancer recurrence, which is confirmed by results of our multifactorial analysis in the 2 groups of patients. The presence of moderate or small amount of mature mucus (sulphomucins) in the mucosa surrounding the tumor is a favorable prognostic factor (see table 2) and is characterized by negative coefficients of the Bayes DR, while its complete absence is a poor prognostic factor suggesting cancer recurrence. Of interest are results of a retrospective study performed by N.Habib et al. [18] who showed correlation of significant increase in sialomucins at the edge of a rectal fragment resected for cancer and further cancer recurrence. P.Greaves et al. [16] obtained statistically significant data about inverse dependence of colonic cancer prognosis upon length of transitional mucosa with excessive immature mucus (sialomucins) around the tumor. According to their data patient survival decreased considerably as the length increased.

The results of histochemical study of RC also suggest dependence of cancer recurrence on the mucus qualitative and quantitative composition. On the one hand (see table 2), the presence of moderate amount of sialomucins and/or

зывают противоположную точку зрения о вторичном, неспецифическом характере этих изменений в слизистой оболочке, скорее связанных с регенеративной гиперплазией, нежели с ее предраковым состоянием. Данные проведенного нами ретроспективного факторного анализа на базе ПЭВМ продемонстрировали прогностическую значимость инверсии слизеобразования для больных с рецидивирующим РПК, подтвердив в определенной степени концепцию М. Filipe.

Заключение. Изучены гистохимические профили муцинов РПК и окружающей его слизистой оболочки в группах больных с появлением локального рецидива опухоли и без него. Выявлено значительное преобладание сиаломуцинов (незрелая слизь) над сульфомуцинами в окружающей опухоль слизистой оболочке, что является отражением ее трансформации в фетальный тип. В группе больных с рецидивирующим РПК сульфомуцины в слизистой оболочке определялись в 2 раза реже, а исключительно сиаломуциновый характер секреции в 3,5 раза чаще, чем у больных с безрецидивным течением опухолевого заболевания. Наблюдаемая около опухоли инверсия слизеобразования имела место как в так называемой переходной, так и в морфологически неизменной слизистой оболочке.

Выполненный на базе специального программно-алгоритмического комплекса для персональной ЭВМ многофакторный анализ полученных гистохимических показателей позволил разработать РП для индивидуального прогнозирования появления у больного рецидива опухоли после радикально выполненной операции. Его достоверность, определенная методом скользящего контроля для выборки ограниченного объема, составила 80%.

В прогностическом аспекте наличие умеренного или небольшого количества сульфомуцинов в слизистой оболочке около опухоли, а также полное отсутствие сульфомуцинов в раковых клетках является для больного показателем хорошего прогноза, что подтверждается отрицательными значениями коэффициентов разработанного РП. Определение в РПК при гистохимическом исследовании умеренного количества сиаломуцинов и/или небольшого сульфомуцинов наряду с полным отсутствием сульфомуцинов в слизистой оболочке около опухоли является для больного неблагоприятным фактором и свидетельствует о вероятном появлении рецидива после произведенной операции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований. Код проекта № 93-04-22050.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Ватник В.Н., Червоненкис А.Я. Теория распознавания образов. — М., 1974. — С. 64; 126; 347—348.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М., 1978. — С. 80—84.
3. Капуллер Л.Л., Стрекаловский В.П., Ханкин С.Л. и др. // Арх. пат. — 1991. — Вып. 4. — С. 33—37.
4. Сегеда Т.П. Ультразвуковая и гистохимическая характеристика эпителия слизистой оболочки, аденом и рака толстой кишки человека: Дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 1989.
5. Armitage P., Berry C. Statistical methods in medical research. — Oxford, 1988.

small quantity of sulphomucins in cancer cells was a poor prognostic factor, while on the other hand, their complete absence in the tumor was indicative of probable recurrence-free course, i.e. favorable prognosis.

Oncomorphologists pay great attention to changes in colonic mucosa affected by cancer. For instance, L.L.Kapuller et al. [3] discovered 2 types (focal and diffuse) of hyperplasia of goblet cells. They believe that hyperplasia sometimes associated with dysplasia of goblet cells plays an important part in carcinogenesis. However, there is no common opinion about the origin of epithelial hyperplasia zones with formation of so called transitional mucosa or focal hyperplastic polyps in the cancer surrounding mucosa. On the one hand, M.Filipe et al. in their numerous publications [8-12,14,16,17] support the concept of contribution of transitional mucosa with sialomucin hyperproduction as an intermediate stage in tumor transformation. While other investigators [15,19,20,22] are in favor of the opposite opinion which regards these changes in the mucosa as secondary and non-specific, and associates them with regenerative hyperplasia rather than with pre-cancer state. The findings of our computer-based retrospective multifactorial analysis demonstrated prognostic significance of inverted mucus production in patients with recurrent RC, thus confirming to a certain degree the concept of M.Filipe.

Conclusion. We studied histochemical profiles of mucins in RC and surrounding mucosa in patients with and without local cancer recurrence. There was a considerable preponderance of sialomucins (immature mucus) over sulphomucins in the mucosa around the tumor, which is a reflection of its transformation into the fetal type. In the RC recurrence group mucosal sulphomucins were found 2-fold less frequently than in the non-relapsing patients, while the secretion was exclusively sialomucinous 3.5-fold as frequent as in the non-relapsing group. The mucus production inversion around the tumor was observed in both transitional and morphologically intact mucosa.

Basing on a special set of programs and algorithms for personal computers we performed a multifactorial analysis of the histochemical findings to derive a decision rule for individual prognosis of cancer recurrence after radical surgery. Its accuracy as determined by the jack knife technique for small sample size was 80%.

The presence of moderate or small amount of sulphomucins in the tumor surrounding mucosa, as well as the complete absence of sulpho- and sialomucins in cancer cells is a favorable prognostic factor, which is confirmed by negative DR coefficients. The presence of moderate amount of sialomucins and/or small amount of sulphomucins in RC together with the complete absence of sulphomucins in the tumor surrounding mucosa as determined histochemically is a poor prognostic factor suggesting cancer recurrence after radical surgery.

The investigation is supported by the Russian Foundation for Fundamental Research. Project No. 93-04-22050.

6. Bogomoletz W.V., Filipe M.I., Potet F. // Gastroenterol. clin. Biol. — 1984. — Vol. 8. — P. 364—372.
7. Bogomoletz W.V. // Int. J. Colorect. Dis. — 1986. — Vol. 1. — P. 259—264.
8. Dawson P.A., Filipe M.I. // Cancer (Philad.). — 1976. — Vol. 37. — P. 2388—2398.
9. Dawson P.A., Patel J., Filipe M.I. // Histochem. J. — 1978. — Vol. 10. — P. 559—572.
10. Ehsanullah M., Nauton Morgan M., Filipe M.I., Gazzard B. // Histopathology. — 1985. — Vol. 9. — P. 223—235.
11. Filipe M.I. // Gut. — 1969. — Vol. 10. — P. 577—586.
12. Filipe M.I., Branfoot A.C. // Cancer (Philad.). — 1974. — Vol. 34. — P. 282—290.
13. Filipe M.I. // Invest. Cell Path. — 1979. — Vol. 2. — P. 195—216.
14. Filipe M.I. Mucins of normal, premalignant and malignant colonic mucosa/Eds S.R. Wolman, A.J. Mastromarino // Progress in cancer research and therapy. — New York, 1984. — P. 237—251.

15. Franzin G., Scarpa A., Dina R., Novelli P. // Histopathology. — 1981. — Vol. 5. — P. 527—533.
16. Greaves P., Filipe M.I., Branfoot A.C. // Cancer (Philad.). — 1980. — Vol. 46. — P. 764—770.
17. Greaves P., Filipe M.I., Abbas S., Ormerod M.G. // Histopathology. — 1984. — Vol. 8. — P. 825—834.
18. Habib N.A., Smadja C., Dawson P., Wood C.B. // Gastroenterol. clin. Biol. — 1985. — Vol. 9. — P. 491—494.
19. Isaacson P., Attwood P.R.A. // J. clin. Path. — 1979. — Vol. 32. — P. 214—218.
20. Listinsky C.M., Riddell Rh. // Hum. Path. — 1981. — Vol. 12. — P. 923—929.
21. Lev R. // Histochem. J. — 1968. — Vol. 1. — P. 152—165.
22. Lev R., Lance P., Camara P. // Hum. Path. — 1985. — Vol. 16. — P. 151—161.
23. Shamsuddin A.M., Phelps P.C., Trump B.F. // Ibid. — 1982. — Vol. 13. — P. 790—803.

Поступила 12.05.92 / Submitted 12.05.92

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.351.006.6-033.2-089

Т. С. Одарюк, Ю. А. Шелыгин, М. И. Нечушкин,
П. В. Еропкин, Ю. А. Джанаев

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С МЕТАСТАЗАМИ В ЯИЧНИКАХ

НИИ проктологии РАМН, НИИ клинической онкологии

Метастазы в яичниках при раке прямой кишки выявляются у 0,5—13,3% женщин [1—6, 9]. Из-за крайне неблагоприятного прогноза до настоящего времени в литературе нет единой точки зрения на выбор метода лечения таких пациенток. При этом в основном приводится опыт применения химиотерапии, так как широко распространено мнение о бесперспективности хирургического лечения данного контингента больных [7, 8, 10, 11]. В связи с этим определенный интерес представляет опыт, накопленный в НИИ проктологии РАМН.

Мы считаем правильным разделять, как это принято в англоязычной литературе, метастазы на синхронные и метакронные. Под синхронными понимаются метастазы, выявленные одновременно с установлением диагноза рака прямой кишки, под метакронными — обнаруженные в различные сроки после удаления первичной опухоли.

За период с 1972 по 1991 г. в институте находились на лечении 1782 женщины, у которых был обнаружен рак прямой кишки. Из них у 32 (1,8%) пациенток выявлены метастазы в яичниках (у 18 женщин имелись синхронные метастазы, у 14 — метакронные, выявленные в различные сроки после хирургического лечения рака прямой кишки).

При анализе больных с синхронными метастазами установлено, что возраст пациенток колебался от 27 до 72 лет (средний возраст 53 года). Менструальная функция была сохранена у 9 из 18 женщин. Следует отметить, что у 6 из 18 больных имелись метастазы в обоих яичниках, у 11 пациенток был поражен лишь пра-

T.S.Odaryuk, Yu.A.Shelygin, M.I.Nechushkin,
P.V.Eropkin, Yu.A.Janaev

SURGERY FOR OVARIAN METASTASES OF RECTAL CANCER

Research Institute for Proctology RAMS, Research Institute
of Clinical Oncology

Ovarian metastasis of rectal cancer is detected in 0.5—13.3% of the female patients [1—6, 9]. Due to the extremely poor prognosis the opinions about treatment strategy in such cases differ. Chemotherapy is considered the principal modality, because surgery is commonly accepted to be inefficient in this disease [7, 8, 10, 11]. Therefore, of certain interest is the experience gained at the Research Institute for Proctology of the RAMS.

We support the classification of metastases as "synchronous" and "metachronous" adopted in English speaking countries. "Synchronous" metastases are detected simultaneously with diagnosis of rectal cancer, while "metachronous" metastases may be detected at different terms following removal of the primary lesion.

During 1972—1991 1782 women with rectal cancer were managed at the institute. Of them 32 (1.8%) patients developed ovarian metastases (18 synchronous; 14 metachronous, detected at various terms from surgery for rectal cancer).

Age of the patients with synchronous metastases was ranging from 27 to 72 years (mean 53 years). 9 of the 18 women preserved menstrual function. Of the 18 patients 6 had metastases in both ovaries, 11 in the right ovary and 1 in the left ovary. The metastases were 4.5—30 cm in diameter. Besides ovarian involvement there were liver (4 cases) and epiploon (3 cases) metastases. A vast majority of the cases (16/18) had rectal circular tumor invading all layers of the rectal wall. 7 of the 18 patients developed